

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inhibidores del proteosoma: estrategia terapéutica en el síndrome linfoproliferativo crónico

Dra. Agneris López Sacerio¹, Dra. Dumeivy García Sánchez²

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Pediátrico "José Luis Miranda", Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Hace 14 años se publicaron los primeros resultados de los ensayos clínicos fase I con el bortezomib, el primer inhibidor de los proteosomas; su introducción en la práctica clínica significó un mejoramiento en las tasas de remisión completa, de supervivencia global y libre de progresión en los pacientes con mieloma múltiple. Sus beneficios no se limitan al grupo de pacientes en recaída o refractarios con este diagnóstico, sino también a pacientes elegibles o no para trasplante de células hematopoyéticas como tratamiento de inducción, de consolidación y de mantenimiento. Recientemente un grupo de inhibidores de proteosomas de segunda generación, que brindan la posibilidad de administración oral y aplicación en casos en los que se comprueba resistencia a otros inhibidores del proteosoma, han sido introducidos en la clínica. En la actualidad los inhibidores de proteosomas constituyen una diana terapéutica prometedora en el manejo de algunas variedades de linfomas no Hodgkin.

Palabras clave: inhibidores de proteosoma, bortezomib, mieloma múltiple

ABSTRACT

14 years ago the first results of the clinical trials phase I with bortezomib were published, the first proteasome inhibitor; its introduction into clinical practice meant an improvement in complete remission rates, of global survival and free progression in patients with multiple myeloma. Its benefits are not limited to the group of relapsed or refractory patients with this diagnosis but also to eligible patients or not ready for hematopoietic cell transplantation as a treatment of induction, consolidation and maintenance. Recently a group of proteasome inhibitors of second generation, offering the possibility of oral administration and enforcement in cases where resistance is tested to other inhibitors of proteasome, have been introduced in the clinic. Today inhibitors of proteasome are a promising therapeutic target in the management of some varieties of non-Hodgkin lymphomas.

Key words: proteasome inhibitors, bortezomib, multiple myeloma

La terapéutica en la Especialidad de Oncología ha sufrido una radical evolución en las últimas décadas y se ha movido, desde la era de la quimioterapia, con drogas dirigidas de manera inespecífica contra diferentes fases del ciclo celular, hasta la

de los tratamientos con diana molecular que emplean drogas con mecanismos de acción altamente específicos contra la célula tumoral y su microambiente, lo que ha devenido en una mayor efectividad y especificidad antineoplásica, con menor toxicidad sobre las células normales.

Proteosoma

La vía del ubiquitina proteosoma es responsable de la degradación de la mayoría de las proteínas reguladoras de las células eucariotas, incluidas las que controlan la progresión del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y juega un rol importante en el control de la homeostasis celular normal.^{1,2}

El proteosoma 26S está formado por un núcleo proteolítico 20S en forma de barril, compuesto por dos anillos de subunidades α idénticos y dos anillos de subunidades β idénticos más dos complejos reguladores 19S que cubren el núcleo.¹

Las proteínas destinadas a la degradación son primero poliubiquitinadas y, posteriormente, son reconocidas y se unen al complejo regulador 19S. El clivaje proteolítico se realiza en el núcleo 20S y es mediado por la subunidad β . Existen tres subunidades β : $\beta 1$, con actividad semejante a las caspasas; $\beta 2$, con actividad tipo tripsina y $\beta 3$, con actividad quimotripsina.¹

La degradación de proteínas por ubiquitina proteosoma envuelve dos pasos diferentes y sucesivos:³

- Ubiquitinización
- Degradación proteosomal

La ubiquitinización de una proteína es un proceso complejo que permite el ataque covalente de moléculas de ubiquitina para modificar funciones proteicas o para convertirlas en blanco de la degradación.^{1,4}

La modificación por ubiquitina ocurre mediante una cascada enzimática que envuelve tres tipos de enzimas: las E1, que actúan como ubiquitina; las E2, que conjugan ubiquitina y las E3 o ligasas de ubiquitina.¹

Este proceso puede ser revertido por un grupo de proteasas conocidas como enzimas deubiquitinizantes. El balance entre ubiquitinización y deubiquitinización juega un rol crítico en la regulación y la función de las proteínas.²⁻⁵

La disrupción o la inhibición de la actividad del proteosoma producen un arresto del crecimiento y la muerte celular por inducción de la cascada apoptótica como resultado de la rápida acumulación intracitoplasmática de proteínas reguladoras.¹

Las células tumorales tienen elevados niveles de actividad del proteosoma y son más sensibles al efecto proapoptótico de los inhibidores del proteosoma que las células normales; por este motivo constituye una diana terapéutica importante en el síndrome linfoproliferativo crónico, fundamentalmente en el mieloma múltiple y los linfomas no Hodgkin.⁶

Los proteosomas juegan un papel cada día más conocido en el recambio proteico de las células, actúan sobre el metabolismo y la degradación proteica y su inhibición podría ser incompatible con la vida celular.¹

Existen diversos inhibidores selectivos de los proteosomas; el objetivo de los investigadores es alcanzar la destrucción de la célula enferma sin alterar metabólicamente las sanas.^{1,2,7-9}

El bortezomib fue el primer inhibidor del proteosoma (IP) introducido en la clínica. Recientemente un grupo de inhibidores de segunda generación han sido desarrollados y se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico. Los IP tienen diferentes especificidad y afinidad para los sitios catalíticos dentro del núcleo del proteosoma. Basados en dicha actividad y en su estructura química se pueden clasificar en:^{1,2}

1. Boronatos: Bortezomib, MLN9708, P-18770
2. Epoxyquetonas: Carfilzomib, ONX 0912
3. Salinosporamidas: Marizomib

Inhibidores del proteosoma de primera generación

1. Bortezomib

Mecanismo de acción: es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina y caspasa del proteosoma con mínimo efecto en la actividad tipo tripsina; además de su presentación endovenosa recientemente ha sido aprobada por la Food Drug Administration (FDA) una formulación para la vía subcutánea.^{1,10-15} El bortezomib actúa mediante múltiples mecanismos: supresión de la supervivencia tumoral, detención del crecimiento por interrupción de la oscilación de las ciclinas A, B, D y E, inhibición de la diseminación tumoral y la angiogénesis. Induce apoptosis directa de la célula tumoral al inhibir la activación del factor nuclear NF- κ B, reduce la adherencia de la célula plasmática tumoral a las células estromales de la médula ósea en el mieloma múltiple y bloquea la producción y las señales intracelulares de la IL-6 (interleuquina 6) en las células del mieloma.^{1,3,16-18} Además detiene la producción y la expresión de mediadores proangiogénicos y logra superar defectos como la sobreexpresión del gen Bcl-2, presentes en varios linfomas no Hodgkin, mediante la activación de proteínas proapoptóticas del Bcl-2 y la inhibición de antiapoptóticas o las alteraciones del gen de supresión tumoral p53.^{1,19}

Por otra parte, la inhibición del proteosoma por el bortezomib induce una respuesta de stress del retículo endoplásmico y está asociada con un incremento en la formación ósea y la actividad osteoblástica y una disminución de la reabsorción ósea y la actividad osteoclástica.²⁰

Este IP promueve la liberación de citocromo C, que estimula la generación de especies reactivas del oxígeno con regulación positiva del gen p53 y de dos inhibidores de kinasa dependiente de ciclina (CDK), p21 y p27.^{1,2}

También se ha comprobado un incremento en la expresión de factor de necrosis tumoral (FNT) inducido por el ligando y receptor TRAIL (ligando que induce apoptosis relacionada con FNT). La inhibición del proteosoma tiene influencias, además, en el microambiente medular por inhibición de citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión.²¹

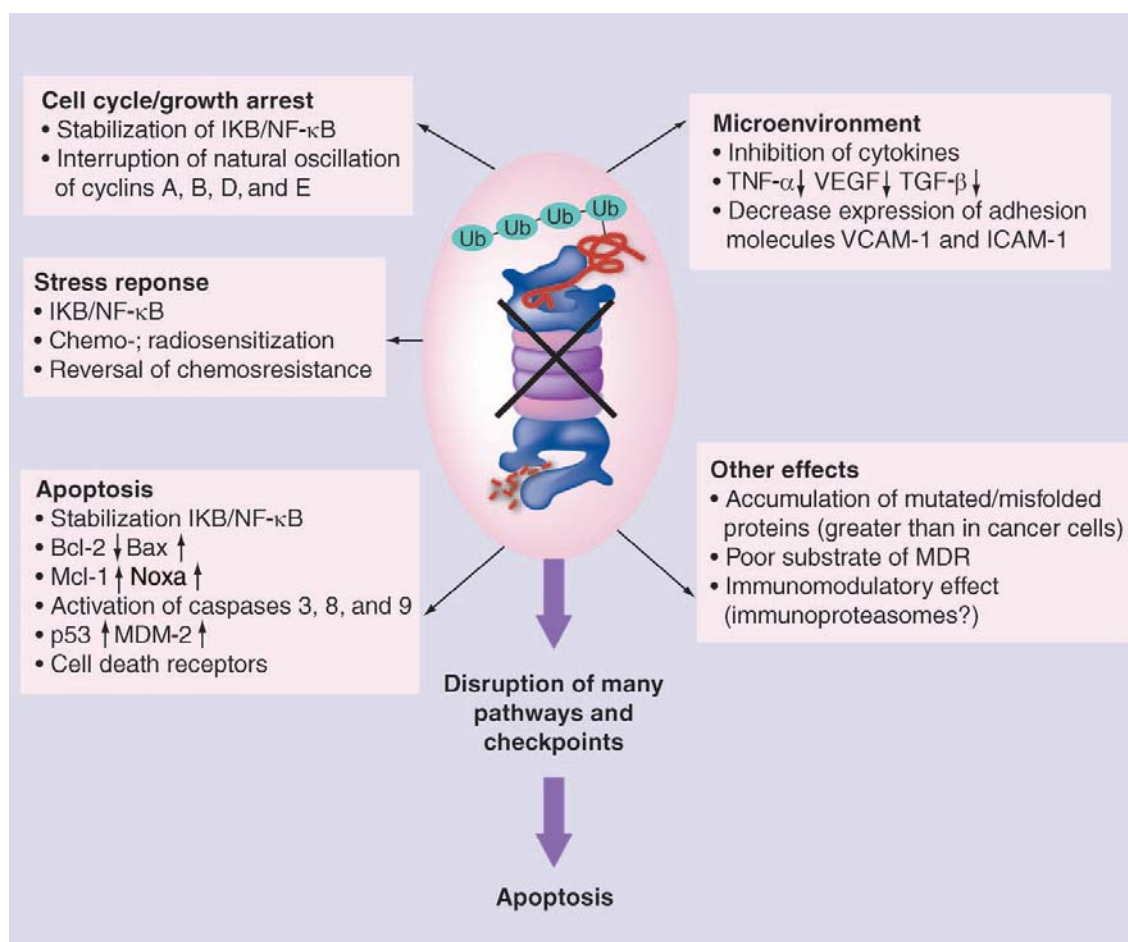


Figura 1. La inhibición del proteosoma afecta múltiples vías de señalización

Fuente: Suh KS, Goy A. Bortezomib in mantle cell lymphoma. *Future Oncol* 2008;4:149-168.

Inhibidores del proteosoma de segunda generación

Los IP de segunda generación tienen dentro de sus atractivas propiedades moleculares su habilidad para inhibir el proteosoma más específicamente, su unión a más de una proteasa, la actividad en el inmunoproteosoma y la inhibición del proteosoma mediada por la unión a las subunidades alfas, lo que induce sus cambios alostéricos.²²

Desde la perspectiva clínica brindan la posibilidad de administración oral y la aplicación en casos en los que se comprueba resistencia a otros IP, incluso el bortezomib. Se pueden utilizar como monoterapia o combinados con agentes quimioterapéuticos, incluidos otros IP, en pacientes con progresión o recaída de diferentes variedades de linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple; hasta la fecha muestran resultados alentadores con menores reacciones adversas, fundamentalmente la neuropatía.²²

Su administración en los pacientes que previamente han utilizado bortezomib ha contribuido a la comprensión de los mecanismos de resistencia de *novo* y adquiridos, así como los de resistencia del micro y macroambiente medular. Los IP de segunda generación han revolucionado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con mieloma múltiple.²³

MLN9708: es otro inhibidor del proteosoma tipo boronato, inhibe reversiblemente el sitio de actividad tipo quimotripsina en el núcleo 20S a diferencia del bortezomib, tiene un tiempo de vida media de disociación más corto y ha demostrado mayor penetración tisular en estudios preclínicos. Es el primer IP con formulación para vía oral que entró a los ensayos clínicos de mieloma. Inhibe la activación del factor nuclear NF- κ B y tiene demostrada actividad antitumoral en el mieloma múltiple y otras hemopatías malignas.²³

P-18770: se encuentra en desarrollo y en etapa I de ensayo clínico.²³

2. Carfilzomib

El carfilzomib (Kyprolis, Onyx) es un inhibidor de proteosoma de segunda generación derivado de la epoximicina, de la clase de las epoxicetonas; está aprobado por la FDA para su administración en el tratamiento del mieloma múltiple resistente o en recaída. Este fármaco se une covalente e irreversiblemente a las subunidades tipo quimiotripsina del proteosoma eucariótico.²²⁻²⁴

El desarrollo preclínico del fármaco se realizó en ratones y simios, se les administraron dos dosis consecutivas semanales durante tres semanas o cinco días consecutivos cada dos semanas; se administró como bolo intravenoso. Con estos esquemas se demostró la inhibición acumulativa de la actividad proteosómica.²²

Los estudios en xenoinjertos demostraron actividad antitumoral efectiva solo en esquemas de posología consecutiva (días uno y dos o días uno y cinco) y con mucho menor actividad en esquemas de dosis semanales o dos veces por semana (días uno y ocho o días uno y cuatro), no consecutivas, que permitían la recuperación de la actividad proteosómica.²²

Inhibe potente y selectivamente la actividad tipo quimotripsina con baja afinidad por las proteasas tipo tripsina y caspasas. A diferencia del bortezomib tiene una actividad mínima contra enzimas dianas como las serina proteasas. Produce arresto del ciclo celular, apoptosis y activación de respuesta de stress en líneas celulares humanas incluidas el mieloma múltiple, otras hemopatías malignas y tumores sólidos. Ha demostrado actividad contra las líneas celulares resistentes al bortezomib.²⁴

Dentro de los IP de segunda generación el carfilzomib se encuentra en fases más avanzadas de ensayo clínico. En estudios multicéntricos fase II en pacientes con mieloma refractario o en recaída se han informado tasas de respuesta global de un 28% para los pacientes con alteraciones citogenéticas desfavorables en relación con un 24% para los de citogenética normal o favorable.²²

En cuanto a las reacciones adversas se ha mencionado baja incidencia de neuropatía, las más descritas son astenia y alteraciones hematológicas como neutropenia, anemia y trombocitopenia.²⁴

ONX 0912: es un péptido análogo del carfilzomib, IP epoxiquetonas, con formulación para administración oral actualmente en desarrollo.²²

3. Marizomib

Es un compuesto derivado de la bacteria marina *Salinospora tropica*. Es un IP irreversible clase salinosporamidas que inhibe tanto la actividad proteasa tipo quimotripsina como la tripsina e induce apoptosis por la activación de la caspasa 8.²³

Ha demostrado actividad contra las líneas celulares resistentes al bortezomib; sin embargo, se informan nuevas reacciones adversas no descritas con otros IP como alucinaciones, alteraciones cognitivas, mareos y cefaleas que pueden ser reversibles. No existe evidencia de polineuropatía ni trombocitopenia.²³

Aplicaciones terapéuticas de los inhibidores del proteosoma

Mieloma múltiple: el programa de desarrollo clínico de bortezomib comenzó con una serie de ensayos fase I iniciados en octubre de 1998, diseñados para definir su perfil de toxicidad y determinar la dosis y la pauta más adecuadas. En los primeros momentos su indicación estuvo limitada hacia aquellos pacientes que cumplieran criterios de mieloma refractario o en recaída, se obtuvieron resultados prometedores y se alcanzaron medianas de supervivencia global de 17 meses, lo que supone aproximadamente el doble de lo esperado para estos pacientes; se reportaron, además, medianas de tiempo de progresión de hasta siete meses por encima de lo experimentado en pacientes con resistencia a los tratamientos convencionales.^{2,7,21}

Los resultados expuestos previamente confirmaron la eficacia de bortezomib como agente único en el tratamiento de pacientes con mieloma; pero se sabe que la inhibición del proteosoma ejercida por el bortezomib sensibiliza a las células mielomatosas a otros agentes quimioterápicos.²⁵

Su indicación no se limita a los pacientes en recaída o refractarios pues el bortezomib constituye, actualmente, tratamiento de primera línea en la terapia de inducción de pacientes elegibles o no para el trasplante de células hematopoyéticas, así como en su consolidación posterior y su mantenimiento. Múltiples grupos europeos, como el español y el italiano, así como el norteamericano, entre otros, dedicados al estudio del mieloma múltiple, demostraron en estudios multicéntricos que la asociación del bortezomib a esquemas como melfalán+prednisona, doxorubicina+dexametasona, talidomida+dexametasona o combinado con talidomida o dexametasona elevó notablemente las tasas de remisiones completas y mejoró significativamente la supervivencia global y libre de progresión en estos pacientes.²⁶

Diferentes estudios fase III que compararon los beneficios del bortezomib+talidomida en el tratamiento de mantenimiento en relación a monoterapia con talidomida o interferón α mostraron una supervivencia libre de progresión a los dos años significativamente superior.²⁷

Las toxicidades informadas con mayor frecuencia asociadas al uso del bortezomib han sido la neuropatía, la neutropenia, la trombocitopenia, las manifestaciones gastrointestinales y la astenia. La neuropatía sensitiva periférica ha sido usualmente reversible; sin embargo, las neuropatías moderadas y severas, en ocasiones, requieren disminución de la dosis o discontinuación del tratamiento.¹

En un estudio realizado por Richardson y colaboradores se incluyeron pacientes que recibieron bortezomib a la dosis convencional. A todos los pacientes se les realizó una detallada evaluación neurológica (incluidos estudios de conducción nerviosa, estudios de funcionalidad y biopsia, si era necesario) en el momento de entrada en el estudio, así como durante el seguimiento. Sorprendentemente, un elevado por ciento de pacientes presentaban ya una neuropatía periférica subclínica en el momento de la inclusión (75% por estudios neurofisiológicos y 46% por exploración física); un 22% de los pacientes desarrollaron neuropatía periférica durante el tratamiento.¹

Linfomas no Hodgkin

Linfoma del manto: se utilizan como monoterapia o en combinación con otras quimioterapias para pacientes de debut, recaídas o refractarios. Numerosos estudios clínicos combinan los IP con inmunoterapia e immunoquimioterapia. Dentro de los esquemas combinados con mejores resultados se encuentran: bortezomib+lenalidomida, bortezomib+bendamustina, bortezomib+rituximab (R), bortezomib+rituximab+fludarabina con o sin doxorubicina, así como asociación de IP con R-CHOP y R-Hyper CVAD.^{28,29}

Los mejores resultados se han obtenido con asociación de IP a immunoquimioterapia en pacientes de reciente diagnóstico, para los que se informan tasas de respuesta entre un 80 y un 100%, mientras que para aquellos casos con enfermedad refractaria las tasas de respuesta han sido de un 60 a un 70%.²⁸

Linfoma folicular: se utilizan como monoterapia o combinado con rituximab, bendamustina y esquemas R-ciclofosfamida, dexametasona y R-fludarabina, entre otros. Las tasas de respuesta al emplear IP+immunoquimioterapia no mostraron diferencias para los pacientes de debut y refractarios y oscilaron entre un 75 y un 85%.^{30,31}

Linfoma B difuso de células grandes: están indicados como monoterapia y en combinación con esquemas R-CHOP, CHOP y EPOCH para pacientes en recaída o refractarios; sin embargo, solo se han logrado en estos casos tasas de respuesta de hasta un 25%.²⁸

La diversificación de sus usos a otros linfomas como linfoma de la zona marginal y linfoma de células T periférico y cutáneo, así como macroglobulinemia de Waldstrom, se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico.³¹

El bortezomib ha mostrado actividad limitada para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, solo el marizomib ha sido eficaz para esta hemopatía en estudios preclínicos.³⁰

Cerca de la mitad de los pacientes con linfomas de la zona marginal tratados con bortezomib+inmunoterapia en estudio multicéntrico fase II tuvieron una respuesta favorable.³¹

Estudios preclínicos que combinan bortezomib con pralatrexate sugieren actividad frente a linfoma cutáneo de células T.²⁸

Conclusiones

En la última década ha existido un desarrollo vertiginoso del conocimiento acerca de la vía de ubiquitina proteosoma y sus inhibidores. Los IP de segunda generación ofrecen un arsenal terapéutico prometedor para el manejo de múltiples enfermedades oncohematológicas. Se necesitan más estudios clínicos multicéntricos que permitan validar su uso.

De todos los ensayos clínicos y datos expuestos hasta la fecha se puede concluir que el primer inhibidor de proteosoma utilizado en la clínica, bortezomib, tiene un mecanismo de acción único y claramente diferente de los quimioterápicos convencionales, con un perfil de toxicidad aceptable, si bien es necesario conocer, para su adecuado manejo, la singularidad de algunos de sus efectos secundarios. Constituye una de las opciones de tratamiento más eficaz en el mieloma múltiple, su uso es aprobado para pacientes de reciente diagnóstico así como refractarios o en recaída. Se realizan estudios con bortezomib en combinación con otros fármacos, tanto citostáticos convencionales como pertenecientes a diferentes grupos de diana terapéutica, con el fin de conseguir aumentar las tasas de respuestas y, lo que es más importante, su duración.

Los regímenes basados en bortezomib pueden ser valiosos para pacientes con insuficiencia renal y en aquellos con determinadas características citogenéticas adversas. El riesgo de trombosis venosa profunda es bajo con el bortezomib; sin embargo, la neuropatía periférica y los trastornos gastrointestinales pueden ser altos. Los eventos adversos relacionados con el bortezomib son predecibles y se pueden manejar monitoreando al paciente y con cuidados de apoyo adecuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orlowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, et al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5): 947–59. doi: 10.1182/blood-2012-04-403733. PMID: PMC4123429
2. He J, Yang L, Han X, Zheng G, Zheng W. The Choice of Regimens Based on Bortezomib for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99174. doi:10.1371/journal.pone.0099174
3. Manni S, Brancalion A, Mandato E, Tubi LQ, Colpo A. Protein Kinase CK2 Inhibition Down Modulates the NF- κ B and STAT3 Survival Pathways, Enhances the Cellular Proteotoxic Stress and Synergistically Boosts the Cytotoxic Effect of Bortezomib on Multiple Myeloma and Mantle Cell Lymphoma Cells. *PLoS ONE*. 2013;8(9): e75280. doi:10.1371/journal.pone.0075280
4. Kouroukis TC, Baldassamorre FC, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC. Bortezomib in MM: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol*. 2014 Aug;21(4):573-603.
5. Barosi G, Merlini G, Billio A. SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2012;91:875–88. doi: 10.1007/s00277-012-1445-y.
6. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM. On behalf of the Nordic Myeloma Study Group (nmsg). Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol*. 2012 Jun;88(6):485-96. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01775.x.

7. Kumar S, Flinn I, Richardson PG. Randomized, multicenter, phase 2 study (evolution) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 2012 May 10;119(19):4375-82.
8. Sharma M, Khan H, Thall PF. A randomized phase 2 trial of a preparative regimen of bortezomib, high-dose melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid. *Cancer*. 2012;118(9):2507-15.
9. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: The mmvar/ifm2005-04 randomized phase III trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2475-82.
10. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2946-55.
11. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120:9-11.
12. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*. 2012;119(4):940-8.
13. Kaura S, Dranitsaris G. Number needed to treat (NNT) as a measure of drug benefit: lenalidomide versus bortezomib for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (MM). *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [citado 4 Abr 2014];30: e18562. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/96962-114>
14. Rosinol L, Cibeira MT, Mateos MV. A phase 3 pethema/gem randomised trial of posttransplant maintenance in multiple myeloma: superiority of bortezomib. *Bone Marrow Transplant*. 2013;47:S2.
15. Zinzani PL. Bortezomib plus rituximab versus rituximab in patients with high-risk, relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: subgroup analysis of a randomized phase 3 trial. *J Hematol Oncol*. 2012;5:67. Published online 2012 Oct 22. doi: 10.1186/1756-8722-5-67.
16. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4647-54. doi: 10.1182/blood-2012-11-464503. Epub 2013 Apr 24.
17. Leleu X, Fouquet G, Hebraud B, Roussel M, Caillot D, Chretien ML, et al. Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013 Nov;27(11):2242-4. doi:10.1038/leu.2013.101. Epub 2013 Apr 5.
18. Kamimura T, Miyamoto T, Yokota N, Takashima S, Chong Y, Ito Y, et al. Higher incidence of injection site reactions after subcutaneous bortezomib administration on the thigh compared with the abdomen. *Eur J Haematol*. 2013 Feb;90(2):157-61. doi: 10.1111/ejh.12055. Epub 2013 Jan 9.
19. Takashima S, Miyamoto T, Kadawoki M, Ito Y, Aoki T, Takase T, et al. Combination of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as a consolidation therapy after autologous stem cell transplantation for symptomatic multiple myeloma in Japanese patients. *Int J Hematol*. 2014 Aug;100(2):159-64. doi: 10.1007/s12185-014-1611-1.

20. Kunami N, Katsuya H, Nogami R. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Anticancer Res.* 2014 Oct;34(10):5287-94.
21. Holkova B, Kmiecik M, Perkins EB. Phase I trial of bortezomib (PS-341; NSC 681239) and "nonhybrid" (Borus) infusion schedule of alvocidib (Flavopiridol; NSC 649890) in patients with recurrent or refractory indolent B-cell neoplasms. *Clin Cancer Res.* 2014 Nov 15;20(22):5652-62.
22. Kumar SK, Berdeja JD, Niesvizky R. A phase 1/2 study of weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma (MM). *Blood.* 2012;119:4375-82.
23. Niesvizky R, Martin TG, Bensinger WI. Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2248-56. doi: 10.1158/1078-0432.
24. Hurchla MA, García-Gómez A, Hornick MC, Ocio EM, Li A, Blanco JF et al. The epoxyketone-based proteasome inhibitors carfilzomib and orally bioavailable oprozomib have anti-resorptive and bone-anabolic activity in addition to anti-myeloma effects. *Leucemia.* 2013 Feb;27(2):430-40. doi: 10.1038/leu.2012.183.
25. Ribrag V, Tilly H, Casasnovas O. Efficacy and toxicity of two schedules of bortezomib in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma: a randomised phase II trial from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(4):904-10. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.015. Epub 2012 Dec.
26. Furtado M, Johnson R, Kruger A. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2015 Jan;168(1):55-62. doi: 10.1111/bjh.13101. Epub 2014 Aug 22.
27. Gerrie AS, Mikhael JR, Cheng L, Jiang H, Kukreti V, Panzarella T, et al. D(T)PACE as salvage therapy for aggressive or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013 Jun;161(6):802-10. doi: 10.1111/bjh.12325. Epub 2013 Apr 18.
28. Bose P, Batalo MS, Holkova B. Bortezomib for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Nov;15(16):2443-59. doi: 10.1517/14656566.2014.965142. Epub 2014 Sep 29.
29. Goda AE, Erikson RL, Sakai T. Preclinical evaluation of bortezomib/dipyridamole novel combination as a potential therapeutic modality for hematologic malignancies. *Mol Oncol.* 2015 Jan;9(1):309-22. doi: 10.1016/j.molonc.2014.08.010. Epub 2014 Sep 6.
30. Craig M, Hanna WT, Cabanillas F. Phase II study of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide and prednisone with or without doxorubicin followed by rituximab maintenance in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2014;166(6):920-8. doi: 10.1111/bjh.12991.
31. Yun H, Zhang HL, Wag HQ. Rituximab and Bortezomib(RB): a new effective regimen for refractory or relapsed indolent lymphoma. *Med Oncol.* 2015;32:353. doi: 10.1007/s12032-014-0353-5.

Recibido: 27-5-2016

Aprobado: 24-6-2016

Agneris López Sacerio. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)(42)270000 agnerysls@infomed.sld.cu